

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 03-028806

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **534**

DE FECHA **28 DE NOVIEMBRE DE 2003** EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL **25 DE FEBRERO DEL 2004**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO___ __X___

Bogotá D.C, SEPTIEMBRE DE 2007



US005314697A

United States Patent [19]

Kwan et al.

[11] Patent Number: 5,314,697

[45] Date of Patent: May 24, 1994

[54] STABLE EXTENDED RELEASE ORAL
DOSAGE COMPOSITION COMPRISING
LORATADINE AND PSEUDOEPHEDRINE

4,990,535 2/1991 Cho et al. 514/556
5,100,675 3/1992 Cho et al. 424/468

[75] Inventors: Henry K. Kwan, Summit; Stephen M.
Liebowitz, Neshanic Station, both of
N.J.

[73] Assignee: Schering Corporation, Kenilworth,
N.J.

[21] Appl. No.: 965,470

[22] Filed: Oct. 23, 1992

[51] Int. Cl.⁵ A61K 9/36

[52] U.S. Cl. 424/480; 424/463;
424/465; 424/468; 424/469; 424/470; 424/474;
424/475; 514/849; 514/853; 514/964; 514/965

[58] Field of Search 424/480, 463, 465, 468,
424/469, 470, 474, 475; 514/849, 853

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,282,233 8/1981 Vilani 424/267

OTHER PUBLICATIONS

Package Label for Claritin® (Loratadine, 5 mg, pseu-
doephedrine sulfate, 120 mg) Extra Repetabs Schering,
Canada.

Primary Examiner—Paul R. Michl

Assistant Examiner—James M. Spear

Attorney, Agent, or Firm—Thomas D. Hoffman

[57] ABSTRACT

A film-coated extended release oral dosage composition
containing the nasal decongestant pseudoephedrine
sulfate in a unique polymer matrix core and a film coat-
ing on such core containing the non-sedating antihista-
mine, loratadine, and use of the said composition, for
treating patients showing the signs and symptoms asso-
ciated with upper respiratory diseases and nasal conges-
tion are disclosed.

7 Claims, No Drawings

STABLE EXTENDED RELEASE ORAL DOSAGE COMPOSITION COMPRISING LORATADINE AND PSEUDOEPHEDRINE

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to a film-coated extended release oral dosage composition containing the nasal decongestant pseudoephedrine in a unique polymer matrix core and a film-coating on such core containing the non-sedating antihistamine, loratadine. The oral dosage composition is useful for treating patients showing the signs and symptoms associated with upper respiratory diseases and nasal congestion.

Loratadine is disclosed in U.S. Pat. No. 4,282,233 as a non-sedating antihistamine and it is useful as an anti-allergy agent in, for example, the treatment of seasonal allergic rhinitis symptoms such as sneezing and itching.

Pseudoephedrine as well as pharmaceutically acceptable acid additional salts, e.g., those of HCl or H₂SO₄, is a sympathomimetic drug recognized by those skilled in the art as a safe therapeutic agent effective for treating nasal congestion and is commonly administered orally and concomitantly with an antihistamine for treatment of nasal congestion associated with allergic rhinitis. For example, 5 mg of loratadine and 120 mg of pseudoephedrine sulfate ("PES") in a matrix core repeat tablet product is available wherein the PES is equally distributed in the tablet coating and barrier core and all the loratadine is in the coating. The product is recommended for twice-a-day dosing for effectiveness. It would be desirable to have a once-a-day loratadine-pseudoephedrine product.

The successful development of a formulation of a loratadine-pseudoephedrine once-a-day product requires achieving a release rate profile for pseudoephedrine component over an extended period in excess of twelve hours while maintaining the safety and effectiveness of loratadine. Products containing non-sedating antihistamines in combination with pseudoephedrine such as Seldane-D, a press-coated product of terfenadine and pseudoephedrine and Hismanal-D, a combination of pseudoephedrine prills and a separate astemizole tablet are known. However, the administration of terfenadine and astemizole products to humans has been found to cause adverse effects including cardiac arrhythmias and occurrence of these arrhythmias have increased when the terfenadine or astemizole products are co-administered with other drugs such as ketoconazole and erythromycin or upon overdose of the non-sedating anti-histamine.

It would be desirable for increased patient compliance to have an extended release product effective and safe when used on a once-a-day basis.

SUMMARY OF THE INVENTION

We have discovered that a film-coating of loratadine on a core tablet containing pseudoephedrine sulfate in a specific polymer matrix provides immediate release of loratadine and extended release of pseudoephedrine sulfate from the matrix core over a period in excess of twelve hours.

Thus the present invention provides a film-coated extended release oral dosage composition comprising a matrix core comprising:

	mg/core
Pseudoephedrine Sulfate	120-360
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208	160-480
100,000 cps	
Ethylcellulose	40-120
Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate	56-164
Povidone	20-60
Silicon Dioxide	6-12
and	
Magnesium Stearate	2-6
Matrix Core Weight Range:	400-1200 mg

and

b. a coating on said core comprising:

	mg/tablet
Loratadine	5-15
Hydroxypropyl Methylcellulose 2910 6 cps	17-50
Polyethylene Glycol 400	0.25-5.0
Polyethylene Glycol 3350	3.4-10.15
Approximate Coating Weight	26-80.0 mg
Composition Weight Range	427-1280 mg

In a preferred aspects, the present invention provides film-coated extended release oral dosage composition comprising a

a. a matrix core comprising:

	mg/core
Pseudoephedrine Sulfate	240
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 100,000 cps.	160-480
Ethylcellulose	40-120
Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate	56-164
Povidone	20-60
Silicon Dioxide	6-12
and	
Magnesium Stearate	2-6
Approximate Core Weight Range	520-1080 mg

and

b. a coating on said core comprising:

	mg/tablet
Loratadine	10
Hydroxypropyl Methylcellulose 2910 6 cps.	17-50
Polyethylene Glycol 400	0.25-5.0
Polyethylene Glycol 3350	3.4-10.15
Approximate Coating Weight Range	31-75 mg
Approximate Composition Weight Range	552-1155 mg

In a more preferred aspect, the present invention provides a film-coated extended release oral dosage composition comprising:

a. a matrix core

	mg/core
Pseudoephedrine Sulfate USP	240
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 USP 100,000 cps	320
Ethylcellulose NF Type 7	80
Dibasic Calcium Phosphate USP Dihydrate	108
Povidone USP	40
Silicon Dioxide NF	8
and	
Magnesium Stearate NF	4
Approximate Matrix Core weight	800 mg

and

b. a coating upon said core comprising:

	mg/tablet
Loratadine, Micronized	10
Hydroxypropyl Methylcellulose 2910 USP 6 cps	33
Polyethylene Glycol 400 NF	0.67
Polyethylene Glycol 3350 NF	6.75
Color Dispersion (Solids)	6.25
Approximate Coating Weight	57 mg
Approximate Composition Weight	857 mg

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

We have discovered a unique oral dosage composition containing a specific selection of ingredients including specific amounts of pseudoephedrine sulfate in a matrix core and of loratadine in an immediate release polymer film coating on the core. The oral dosage composition of this invention provides (1) immediate release (i.e., within one hour after oral administration to a patient) of the total dose of loratadine to maintain the once-a-day efficacy of Loratadine (2) the extended release of pseudoephedrine from the matrix polymer cover over a period of at least 12 preferably 12 to 16 hours and more preferably at least 16 hours from oral administration (3) reasonable dose size for enhancing patients' compliance and (4) a shelf life of at least 24 months.

In the course of development of the oral dosage composition of this invention, it was discovered that the selection of the polymers for the polymer matrix core was critical to achieve the desired extended release period of at least 12 hours, preferably 12 to 16 hours and more preferably for at least 16 hours for pseudoephedrine. For example, the use of hydroxypropyl methyl cellulose 4,000 cps and 15,000 cps did not provide this desired extended release period for dose of pseudoephedrine sulfate. Only by combining four parts by weight of hydroxypropyl methyl cellulose 2208 USP, 100,000 cps with one part by weight of ethyl cellulose together with $\frac{1}{2}$ part by weight of povidone as a secondary binder was the desired extended release profile for pseudoephedrine achieved. The matrix core also contains specific amounts of silicon dioxide as a glidant and magnesium stearate as a lubricant. The tablet hardness 22 ± 6 Strong-Cobb Units (SCU) is not greatly affected by the higher level of lubricant (6 mg/tablet) but it is preferred to maintain the lubricant level at 1/10 part by weight of lubricant to one part by weight of povidone as secondary binder.

The hydroxyl propyl methyl cellulose 2910 acts as a film-forming agent in the film coating, and the polyethylene glycols act as plasticizers. Other suitable film-forming polymers which may be used include hydroxypropyl cellulose, methyl hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose.

The oral dosage composition of this invention also provides a shelf life of more than 24 months, e.g., up to 36 and 48 months so long as the tablets are stored in standard package at between 2° and 30° C. in an ambient environment.

In the preparation of the tablet core the povidone is dissolved in a mixture of alcohol and water. The pseudoephedrine sulfate, hydroxypropyl methylcellulose 2208 USP, 100,000 cps, ethylcellulose, and dibasic calcium phosphate are blended and granulated with the alcoholic water solution containing povidone. The

granulation is milled, and dried to a loss on drying between 0.5 to 2.0%.

The dried granulation is milled and blended with requisite amounts of silicon dioxide and magnesium stearate. The final blend is compressed to produce the oral dosage composition in the preferred form of a tablet.

The coating is normally applied to the tablet cores in the following manner:

Cores are charged into a suitable coating pan. A water dispersion of hydroxypropyl methylcellulose 2910 USP and polyethylene glycol 3350 NF is applied to the cores. These sub-coated cores are then coated with a dispersion of loratadine, hydroxypropyl methylcellulose 2910 USP, polyethylene glycol 3350 NF and white color dispersion. This is followed by an application of polishing coating dispersion containing hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene glycol 400 NF. The coated tablets are then branded (with black ink) and packaged in plastic bottles and blisters for storage at a temperature between 2° and 30° C. in an ambient environment

EXAMPLE I

This example illustrate preparation of the preferred oral dosage composition of this invention. The ingredients and specific amounts thereof are listed below.

1. Tablet Core

A. Method of Manufacture

1. Dissolve povidone in a mixture of alcohol and water.
2. Combine the pseudoephedrine sulfate, hydroxypropyl methylcellulose 2208, ethylcellulose and dibasic calcium phosphate, dihydrate in a suitable mixing bowl and blend.
3. Granulate the blend from Step 2 with the solution from Step 1. pass the wet granulation through a screen.
4. Dry the granulation to a loss on drying between 0.5 to 2.0% as determined by a moisture balance or equivalent.
5. Pass the dried granules through a screen.
6. Add the requisite amount of silicon dioxide and magnesium stearate to the dried, milled granules and blend.
7. Compress the blend on a suitable tablet press.

During the compression operation, representative samples of the cores are taken and in-process tests are performed.

The core matrix meets the following specification:

Weight: $800 \pm 5\%$ (mg)
Thickness: 0.280 ± 0.010 inches
Hardness: 22 ± 6 Strong-Cobb Units

The cores are coated in the following manners:

A. Preparation of Coating Dispersions and Solutions

1. Sub-Coating Solution

- (1) Disperse hydroxypropyl methylcellulose USP 2910 and polyethylene glycol 3350 in a portion of hot purified water.
- (2) Add the remainder of the purified water and cool the solution to room temperature.

2. Active Coating Dispersion

- (1) Disperse hydroxypropyl methylcellulose USP 2910 and polyethylene glycol 3350 in a portion of hot purified water. Add additional water and cool the dispersion to room temperature.

5,314,697

5

(2) Disperse Loratadine in the remaining portion of room temperature purified water. Combine with hydroxypropyl methylcellulose polyethylene glycol dispersion (Step 1).

(3) Add white color dispersion. Mix until uniform.

3. Polishing Coating Solution

(1) Disperse hydroxypropyl methylcellulose USP 2910 and polyethylene glycol 400 in a portion of hot purified water.

(2) Add the remainder of the purified water and cool the solution to room temperature.

B. Coating of Tablet Core

(1) Charge the requisite quantity of tablet cores to a suitable coating pan.

(2) Apply the sub-coating solution.

(3) Quantatively apply the active coating dispersion

(4) Apply the polishing coating solution

C Branding

(1) Brand the coated tablets with black imprinting ink.

The preferred composition of the tablet core and coating is given below

Tablet Core	mg/core
Pseudoephedrine Sulfate USP	240
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 USP 100,000 cps	320
Ethylcellulose NF Type 7	80
Dibasic Calcium Phosphate USP Dihydrate	108
Povidone USP	40
Silicon Dioxide NF	8
Magnesium Stearate NF	4
Approximate Core Weight	800 mg

Tablet Coating	mg/tablet
Loratadine, Micronized	10
Hydroxypropyl Methylcellulose 2910 USP 6 cps	33
Polyethylene Glycol 400 NF	0.67
Polyethylene Glycol 3350 NF	6.75
Color Dispersion (Solids)	6.25
Imprinting Ink	—
Approximate Coating Weight	57 mg
Approximate Tablet Weight	857 mg

The in vitro dissolution profile of the tablet of Example 1 was measured in a stirred 0.1N HCl solution at 37° C. The loratadine in the coating was dissolved within the first hour and the total dose of pseudoephedrine sulfate in the core was slowly released via erosion and dissolution mechanisms over a 12 to 16 hour period.

What is claimed is:

1. A film-coated extended release oral dosage composition comprising:

a. a matrix core comprising:

	mg/core
Pseudoephedrine Sulfate	120-360
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 100,000 cps	160-480
Ethylcellulose	40-120
Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate	56-164
Povidone	20-60
Silicon Dioxide	6-12
and	
Magnesium Stearate	2-6
Matrix Core Weight Range:	400-1200 mg

and

6

b. a coating on said core comprising:

	mg/tablet
Loratadine	5-15
Hydroxypropyl Methylcellulose 2910 6 cps	17-50
Polyethylene Glycol 400	0.25-5.0
Polyethylene Glycol 3350	3.4-10.15
Approximate Coating Weight Range:	26-80.0 mg
Approximate Composition Weight Range:	427-1280 mg

2. A method of treating patients showing the signs and symptoms associated with upper respiratory diseases which comprises administering to such a patient the oral dosage composition of claim 1.

3. The oral dosage composition of claim 1 wherein 240 mg. of pseudoephedrine sulfate is in the core and 10 mg. of loratadine is in the coating.

4. A film-coated extended release oral dosage composition comprising:

a. a matrix core comprising:

	mg/core
Pseudoephedrine Sulfate	240
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 100,000 cps.	160-480
Ethylcellulose	40-120
Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate	56-164
Povidone	20-60
Silicon Dioxide	6-12
and	
Magnesium Stearate	2-6
Approximate Core Weight Range:	520-1080 mg

and

b. a coating on said core comprising:

	mg/tablet
Loratadine	10
Hydroxypropyl Methylcellulose 2910 6 cps.	17-50
Polyethylene Glycol 400	0.25-5.0
Polyethylene Glycol 3350	3.4-10.15
Approximate Coating Weight Range:	31-75 mg
Approximate Composition Weight Range:	552-1155 mg

5. A method of treating a patient showing the signs and/or symptoms associated with upper respiratory diseases which comprises administering to such a patient the oral dosage form of claim 4.

6. A film-coated extended release oral dosage composition comprising:

a. a matrix core comprising:

	mg/core
Pseudoephedrine Sulfate USP	240
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 USP 100,000 cps	320
Ethylcellulose NF Type 7	80
Dibasic Calcium Phosphate USP Dihydrate	108
Povidone USP	40
Silicon Dioxide NF	8
and	
Magnesium Stearate NF	4
Approximate Core weight	800 mg

and

b. a coating upon said core comprising:

5,314,697

7

8

-continued

	mg/tablet
Loratadine, Micronized	10
Hydroxypropyl Methylcellulose 2910 USP 6 cps	33
Polyethylene Glycol 400 NF	0.67
Polyethylene Glycol 3350 NF	6.75
Color Dispersion (Solids)	6.25
Approximate Coating Weight	57 mg

Approximate Composition Weight	mg/tablet
	857 mg

7. A method of treating a patient suffering from the signs and symptoms associated with upper respiratory disease and nasal congestion which comprises administering to such a patient the oral dosage composition of claim 6.

* * * * *

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: A61K 45/06, 31/55, 31/415 // (A61K 31/55, 31:415)	A1	(11) International Publication Number: WO 99/15203 (43) International Publication Date: 1 April 1999 (01.04.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/05795 (22) International Filing Date: 11 September 1998 (11.09.98) (30) Priority Data: 97116494.2 22 September 1997 (22.09.97) EP (71) Applicant: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE). (72) Inventors: DIEZ CRESPO, Maria Del Carmen; Avenida Machupichu, 11, Esc. B. 4° D, E-28043 Madrid (ES). MAINARDI, Roberto; Rua Padre Mariano Frias, 67, CEP-05101-070 São Paulo, SP (BR). SZELENYI, Istvan; Händelstrasse 32, D-90571 Schwaig (DE). MUCKEN-SCHNABEL, Reinhard; Am Weissen Turm 33, D-60388 Frankfurt (DE).		(81) Designated States: AU, BR, CA, DE, ES, JP, MX, NO, NZ, PL, RU. Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: USE OF COMBINATIONS COMPRISING NON-SEDATING ANTIHISTAMINES AND ALPHA-ADRENERGIC DRUGS FOR THE TOPICAL TREATMENT OF RHINITIS/CONJUNCTIVITIS AND COLD, COLD-LIKE AND/OR FLU SYMPTOMS (57) Abstract ~~Pharmaceutical combination, applicable topically, containing a non-sedating antihistamine in combination with an α-adrenergic agonist and, optionally, conventional physiologically acceptable carriers, diluting agents and auxiliaries; substances for the prophylaxis and treatment of allergic and/or vasomotoric rhinitis, conjunctivitis, cold, cold-like and/or flu symptoms are claimed.~~		

DESCRIPCION

Uso de combinaciones que comprenden antihistaminas no sedantes y fármacos α -adrenérgicos para el tratamiento tópico de rinitis/conjuntivitis y síntomas de catarro, tipo catarro y/o gripe.

Campo técnico

La presente invención se refiere generalmente a nuevas composiciones farmacéuticas que contienen "descongestionantes tópicos", preferentemente epinefrina, fenoxazolina, indanazolina, nafazolina, oxedrina, oximetazolina, fenilefedrina, tefazolina, tetrizolina, tramazolina, timazolina o xilometazolina y antihistamina no sedante, aplicable por vía tópica tal como levocabastina, efetirizina, sin embargo preferentemente azelastina. Las combinaciones son útiles en el tratamiento de rinitis alérgica y/o vasomotora, conjuntivitis, y síntomas de catarro, tipo catarro y/o gripe.

Antecedentes de la invención

En los países industrializados, más de 10-15 % de la población padecen rinitis alérgica y/o conjuntivitis. La rinitis alérgica y/o conjuntivitis son respuestas alérgicas de tipo I que están mediadas por anticuerpos IgE. Como una parte de una respuesta alérgica a un antígeno, se general anticuerpos reagínicos (IgE) y se unen a la superficie de las células cebada y basófilos a través de receptores Fc de afinidad elevada (Fc ϵ RI) que son específicos para el IgE. La reticulación por antígenos de las moléculas de IgE conduce a respuestas celulares que incluyen la liberación de mediadores realizados (por ejemplo, histamina), formación y liberación de mediadores lípidos y generación de citoquinas. Las células cebadas con sus mediadores pueden ser consideradas como centrales para el inicio y mediación de la fase temprana de una inflamación alérgica.

Los síntomas de la rinitis son estornudos, picores (irritación nasal), rinorrea (secreción nasal) y bloqueo (congestión) nasal. El bloqueo nasal es el resultado de la acumulación de sangre en los vasos de capacitancia de la mucosa y, en algún grado, el resultado del edema de tejidos. Los pacientes con conjuntivitis alérgica muestran síntomas similares. El picor, frotamiento y lagrimeo de los ojos son muy comunes y causan muchos trastornos. El edema conjuntival y la hiperemia causan que la superficie bulbar adopte una apariencia "vidriosa", con los vasos sanguíneos dilatados.

El catarro común no es habitualmente una enfermedad grave pero es una afección altamente frecuente, incómoda y molesta. La expresión "catarro común" se aplica a enfermedades respiratorias superiores menores causadas por una diversidad de diferentes virus respiratorios, de los que los rinovirus son la causa conocida principal del catarro común. Los síntomas tales como la descarga nasal, bloqueo nasal y estornudos comienzan habitualmente el primer día de la enfermedad y progresan hasta una gravedad máxima en el segundo o tercer día. Junto con los síntomas nasales, pueden sobrevenir otros síntomas tales como tos, pesadez en los ojos o dolor de cabeza. Se puede producir también fiebre.

Las antihistaminas se usan generalmente en el tratamiento sintomático de estos trastornos. Son

eficaces para reducir el picor, los estornudos y las secreciones acuosas. Basadas en el efecto regulador en disminución de ICAM-1 (sitio de unión de rinovirus) de la azelastina, puede ser particularmente útil en el tratado del catarro común/gripe. Las antihistaminas son, en general, menos eficaces para la reducción de la congestión (bloqueo) nasal. Para conseguir una reducción adicional de la congestión nasal o el edema ocular, se usan a menudo agonistas α -adrenérgicos solos o bien en combinación con antihistaminas.

Las antihistaminas no sedantes, especialmente las administradas por vía tópica, representan una nueva generación de antagonistas de receptores de histamina H₁. Poseen una fuerte actividad antagonista en los receptores de histamina H₁ sin causar sedación. Por ejemplo, la azelastina, un derivado de ftalazinona, pertenece a esta denominada segunda generación de antihistaminas no sedantes. Se caracteriza por una actividad antialérgica de larga duración y muestra un amplio espectro de actividades farmacológicas que incluyen no solamente el antagonismo de receptores de histamina H₁, sino también la inhibición de la liberación de histamina a continuación de estímulos antigénicos y no antigénicos (Chand, N. et al. inhibición de la formación en C4 de leucotrieno alérgico y no alérgico y secreción de histamina por azelastina: implicación para su mecanismo de acción. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 90: 67-70, 1989). Recientemente, se ha demostrado también que la azelastina administrada por vía tópica regula en sentido descendente el ICAM-1 (molécula 1 de adhesión intercelular), el sitio de unión para rinovirus (Ciprandi, M.D. et al. la azelastina tópica reduce la activación de eosinófilos y la adhesión intracelular de la expresión de molécula 1 sobre células nasales: una actividad antialérgica. J. Allergy Clin. Immunol. 98:1088-1096, 1996). La azelastina está exenta de efectos secundarios cardiovasculares. Como el fármaco se administra por vía tópica, los niveles en plasma a continuación de la aplicación tópica de azelastina son extremadamente bajos, incluso si hay un sobredosis. Por el contrario, las formulaciones orales que contienen antihistaminas de la segunda generación tales como terfenadina, astemizol o loratadina pueden causar efectos secundarios cardiovasculares (por ejemplo, taquiarritmias) cuando no se mantiene la dosificación recomendada.

Con respecto a las enfermedades alérgicas y el catarro común, se usan agonistas α -adrenérgicos tanto tópicos como orales, como se describe en el documento WO 94/08551. Los descongestionantes orales (por ejemplo, pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina se describen, por ejemplo, en los documentos WO 92/04021, WO 92/04022, WO 94/08550, WO 94/14449 y WO 95/23591) pueden correr el riesgo de inducir efectos sistémicos perjudiciales tales como taquicardia, presión sanguínea aumentada y estimulación del CNS (sistema nervioso central) (por ejemplo, insomnio). Los agonistas α -adrenérgicos tópicos tales como epinefrina, fenoxazolina, indanazolina, nafazolina, oxedrina, oximetazolina, fenilefrina, tefazolina, tetrizolina, tramazolina, timazolina y xilometazolina se usan como descongestionantes orales en pacientes con rinitis alérgica o vasomo-

tora, conjuntivitis a con infecciones respiratorias superiores (por ejemplo, catarro común o gripe). Los fármacos α -adrenérgicos probablemente disminuyen la resistencia al flujo de aire disminuyendo el volumen de la mucosa nasal. Esto se puede producir mediante la activación de receptores α -adrenérgicos en vasos venosos de capacidad en tejidos nasales. Los descongestionantes tópicos son particularmente útiles debido a su sitio más selectivo de acción. Aunque su administración tópica está asociada con pocos efectos sistémicos adversos, el uso prolongado puede dar lugar a una congestión de rebote y a un empeoramiento de los síntomas. Por lo tanto, el uso de formulaciones que contienen un compuesto vasoconstrictor nasal no está recomendado durante más de 7-10 días. Además, las dosificaciones diarias recomendadas no deben ser sobrepasadas.

Para un uso oral, se usan ampliamente combinaciones que contienen antihistaminas y agonistas α -adrenérgicos tanto para el tratamiento de rinitis alérgica como de catarro común, como se describe en los documentos WO 88/09656, WO 94/14476, WO 94/25009 y WO 95/07103. Se ha demostrado que los pacientes que padecen catarro común o rinitis alérgica se benefician de la terapia oral de antihistamina + descongestivo (Anónimo. El tratamiento de la fiebre del heno. Drug Ther. Bull. 23:25-27, 1985; Berkowitz, R.B. et al). La eficacia de la antihistamina no sedante loratadina más pseudoefedrina en el tratamiento sintomático del catarro común. Ann. Allergy 63: 336-339, (1989). Se usan los agonistas α -adrenérgicos tópicos en combinación con antihistaminas en los que se usan antihistaminas sedantes (por ejemplo, antazolina). Las formulaciones tópicas que comprenden antihistaminas de la segunda generación y agonistas α -adrenérgicos no están disponibles y son desconocidos en la actualidad. Los descongestionantes tópicos (agonistas α -adrenérgicos) proporcionan un rápido alivio del edema nasal u ocular. Por lo tanto, podrían mejorar la eficacia terapéutica de antihistaminas aplicadas por vía tópica tales como azelastina.

Las formulaciones para el tratamiento de los síntomas del catarro, tipo catarro y/o gripe contienen a menudo antihistaminas y descongestionantes. Hasta ahora, solamente están en el mercado preparaciones de combinaciones orales. La actividad terapéutica de una antihistamina no sedante, aplicada por vía tópica, como por ejemplo azelastina, un antagonista receptor de H_1 de histamina puede ser eficazmente soportado por agonistas α -adrenérgicos sin aumentar el riesgo de efectos adversos.

Sumario de la invención

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar combinaciones farmacéuticas de materia, aplicables por vía tópica, que comprenden una cantidad eficaz de una antihistamina no sedante, preferentemente acrivastina, antazolina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, efetirizina, epinastina, fexofenadina, loratidina, levocabastina, mizolastina, oxatomida, setastina, temelastina o terfenadina en combinación con un agonista α -adrenérgico, preferentemente epinefrina, fenoxazolina, indanazolina, nafazolina, oxedrina, oximetazolina, fenilefrina, tefazolina, tetrizolina, tramazolina, timazolina o xilometazolina y que incluyen adicional y opcionalmente vehículos y/o agentes diluyentes farmacéuticamente aceptables o sus sustancias auxiliares.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un método para la profilaxis y tratamiento de rinitis alérgica y/o vasomotora, conjuntivitis, síntomas de catarro, tipo catarro y/o gripe en un organismo de un mamífero que necesita tal tratamiento, mediante la administración tópica de una cantidad segura y eficaz de una combinación que comprende una antihistamina no sedante, preferentemente acrivastina, antazolina, astemizol, azelastina, cetirizina, evastina, efetirizina, epinastina, fexofenadina, loratidina, levocabastina, mizolastina, oxatomida, setastina, temelastina o terfenadina con un agonista α -adrenérgico, preferentemente epinefrina, fenoxazolina, indanazolina, nafazolina, oxedrina, oximetazolina, fenilefrina, tefazolina, tetrizolina, tramazolina, timazolina o xilometazolina.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar formas unitarias de dosificación adecuadas de una antihistamina no sedante, preferentemente acrivastina, antazolina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, efetirizina, epinastina, fexofenadina, loratidina, levocabastina, mizolastina, oxatomida, setastina, temelastina o terfenadina en combinación con un agonista α -adrenérgico, preferentemente epinefrina, fenoxazolina, indanazolina, nafazolina, oxedrina, oximetazolina, fenilefrina, tefazolina, tetrizolina, tramazolina, timazolina o xilometazolina, adaptado para la administración tópica conveniente, por ejemplo, en la forma de pulverizaciones o gotas.

Descripción detallada de la invención
El componente antialérgico en la combinación farmacéutica de la presente invención incluye una antihistamina no sedante aplicada por vía tópica, por ejemplo, acrivastina, antazolina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, efetirizina, epinastina, fexofenadina, loratidina, levocabastina, mizolastina, oxatomida, setastina, temelastina o terfenadina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La azelastina es un antagonista receptor de H_1 de histamina de la segunda generación sin efecto sedante.

La concentración del componente antihistamínico de la presente invención puede variar en el intervalo de 0,001 % a 0,5 %.

Además del componente antihistamínico, las combinaciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un descongestivo tópico, preferentemente epinefrina, fenoxazolina, indanazolina, nafazolina, oxedrina, oximetazolina, fenilefrina, tefazolina, tetrizolina, tramazolina, timazolina o xilometazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La concentración de agonistas α -adrenérgicos en la combinación puede variar en el intervalo de 0,001 % a 0,2 %.

La concentración de fenilefrina, sin embargo, puede variar en el intervalo de 0,01 % a 15 %, y su concentración preferida es entre 0,1 % y 2 %.

Las concentraciones preferidas son, para el componente antihistamínico 0,05 %-0,1 % y para los agonistas α -adrenérgicos 0,05 %-0,1 %, con la excepción de la fenilefrina (véase con anteriori-

dad su concentración preferida).

Los ingredientes activos son administrados por vía tópica en forma de una mezcla que contiene diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos, que son congruentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Como formulaciones adecuadas representativas congruentes con los objetos, características y ventajas de la invención, se proporcionan los siguientes ejemplos.

Dosificaciones

La combinación farmacéutica es administrada, como norma general, para una aplicación nasal: 1 inhalación/orificio nasal dos veces al día; dosis diaria máxima 3 inhalaciones/orificio nasal y, para aplicación ocular: 1 gota/ojo dos veces al día, dosis diaria máxima 3-6 gotas/ojo.

Las composiciones para aplicaciones tópicas pueden ser formuladas en diversas formas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como pulverizaciones nasales o gotas nasales o como gotas para los ojos.

Aparte de los ingredientes activos, las composiciones de la presente invención pueden comprender adicionalmente diversos ingredientes tales como conservantes antimicrobianos, agentes de tonicidad, agentes espesantes, excipientes para ajustar el pH o sistemas tamponantes.

Por ejemplo, los conservantes antimicrobianos pueden incluir: cloruro de benzalconio, clorobutanol, tiomersal, metilparaben, propilparaben, ácido sórbico, edetato de disodio, feniletanol, clorhexidina HCl, acetato de clorhexidina, digluconato de clorhexidina, cloruro/bromuro de cetilpiridinio, clorocresol, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico o fenoxietanol.

Para la conservación, se usa preferentemente una combinación de edetato de disodio y cloruro de benzalconio. El edetato de disodio se usa en concentraciones de 0,05-0,1 % y el cloruro de benzalconio en concentraciones de 0,005-0,05 %.

Los excipientes adecuados que pueden ser usados para ajustar la tonicidad o la osmolalidad pueden incluir: cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, glucosa, sorbitol, glicerol o propilenglicol. En general, estos agentes son usados en concentraciones de aproximadamente 0,1 a 10 %.

Las composiciones contienen a menudo agentes espesantes para aumentar la viscosidad y prolongar el contacto del fármaco con el tejido.

Tales agentes espesantes pueden ser: metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, poli (alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, poliacrilatos, poliacrilamida, dextrano, goma gellan (Gelrite®), poloxamero o acetato-ftalato de celulosa.

Las composiciones de la presente invención incluyen también tampones farmacéuticamente aceptables suficientes para ajustar y mantener el pH en el intervalo de aproximadamente 4 a 8, preferentemente de forma aproximada 5,5 a 7,5.

Los tampones adecuados son citrato, fosfato, trometamina, glicina, borato o acetato.

Estos tampones pueden ser constituidos a partir de sustancias como ácido cítrico, fosfato de monosodio, fosfato de disodio, glicina, ácido bór-

rico, tetraborato de sodio, ácido acético o acetato de sodio. También, se pueden usar otros excipientes para el ajuste del pH como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

Detalles adicionales de esta invención se proporcionan en los siguientes ejemplos, que no deben ser limitaciones del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Pulverización nasal o gotas nasales que contienen azelastina HCl (0,1 %) y oximetazolina HCl (0,05 %).

10 ml de solución contienen:

Hidrocloruro de azelastina	0,01000 g
Hidrocloruro de oximetazolina	0,00500 g
Hidroxipropil-metilcelulosa	0,01000 g
Edetato de disodio	0,00500 g
Cloruro de benzalconio	0,00125 g
Acido cítrico anhidro	0,00438 g
Dodecahidrato de fosfato de disodio	0,04655 g
Solución de sorbitol al 70 %	0,60000 g
Agua purificada	hasta 10,0 ml

Ejemplo 2

Gotas oculares; que contienen azelastina HCl (0,05 %) y tetrizolina HCl (0,05 %)

Hidrocloruro de azelastina	0,00500 g
Hidrocloruro de tetrizolina	0,00500 g
Hidroxipropil-metilcelulosa	0,01000 g
Edetato de disodio	0,00500 g
Cloruro de benzalconio	0,00125 g
Hidróxido de sodio	c.s. pH 6,0
Solución de sorbitol al 70 %	0,66666 g
Agua para inyecciones	hasta 10,0 ml

Ejemplo 3

Pulverización nasal o gotas nasales

Véase el Ejemplo 1, pero con 0,1 % de xilometazolina HCl en lugar de 0,05 % de oximetazolina HCl

Ejemplo 4

Gotas oculares

Véase el Ejemplo 2, pero con 0,1 % de nafazolina HCl en lugar de 0,05 % de tetrizolina HCl.

Ejemplo 5

Pulverización nasal o gotas nasales

Véase el Ejemplo 1, pero con 0,05 % de nafazolina HCl en lugar de 0,05 % de oximetazolina HCl.

Ejemplo 6

Pulverización nasal o gotas nasales

Véase el Ejemplo 1, pero con 0,1264 % de tramazolina HCl en lugar de 0,05 % de oximetazolina HCl.